

the VP1 gene,<sup>2</sup> following the protocol of the laboratory. The beta-globin gene was also amplified simultaneously to test sample quality and obtain a normalised viral load should MCPyV be present.

The amplification identified 94,717,3416 (7.98log)copies/10 × 5 cells of MCPyV.

MCC can often be confused with melanoma or lymphoma. Although the literature suggests MCC is more common in men, in this case the patient's age and the features and location of the lesion led to MCC being considered, and confirmed: patient over 50 years; painless, fast growing lesion on upper limb;<sup>3</sup> lesion measuring more than average tumour size at diagnosis (1.7 cm), alongside presence of MCPyV.

In most cases, cell transformation occurs through virus replication in mechanoreceptors<sup>4</sup> and other cell types.<sup>5</sup> However, the specifics of MCPyV host cell tropism(s) remain unclear, and it may be that the mechanism is mediated by oncogenes. One known trigger is UVA light although other trigger mechanisms have been identified in experimental trials,<sup>3</sup> including, as in this case, trauma injury. That said, only one other clinical similar case has been described in the literature, in a patient who received a blow to an area affected by Bowen's disease.<sup>6</sup>

In general MCCs produced by MCPyV have a better prognosis<sup>1</sup> when detected and diagnosed early, mortality being 30% at 2 years in such circumstances compared to 50% in patients diagnosed at advanced stages, where life expectancy can be as little as 9 months following diagnosis.<sup>7</sup>

There is no consensus in terms of treatment for MCC, although surgery is recommended at diagnosis, which may be complemented with radiotherapy and/or chemotherapy.

With this patient, two excisions were carried out as the first showed the tumour edges were affected. The second was thus made employing a safety margin of 1–2 cm.<sup>8</sup> Since no metastasis was found, radiotherapy or any other therapy was delayed.

The high viral load found suggests very active viral reproduction, and could imply rapid clinical progression (as is usual with this type of tumour). It also indicates the lesion was at an early stage, as does the absence of any metastasis in the axillary ganglion, which is observed in 70% of patients at diagnosis, and thus surgery was considered sufficient treatment to eradicate the tumour.

In conclusion, in undifferentiated skin lesions, when other common pathologies can be discounted and the patient has experienced a trauma, MCC should be considered and MCPyV tested for early.

## Funding

There is no external funding source.

This study has been approved by the Ethics Committee of the Central University Hospital of Asturias (HUCA).

## Conflict of interest

No.

## References

1. Kassem A, Schopflin A, Diaz C, Weyers W, Stickeler E, Werner M, et al. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res.* 2008;68:5009–13.
2. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Rojo S, Fernandez-Blazquez A, Boga JA, Palacio A, et al. Detección and quantification of Merkel cell polyomavirus. Analysis of Merkel cell carcinoma cases from 1977 to 2015. *J Med Virol.* 2017;89:2224–9.
3. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:375–81.
4. Becker M, Dominguez M, Greune L, Soria-Martinez L, Pfeleiderer MM, Schowalter R, et al. Infectious entry of Merkel cell polyomavirus. *J Virol.* 2019;93.
5. Wright MC, Logan GJ, Bolock AM, Kubicki AC, Hemphill AJ, Sanders TA, et al. Merkel cells are long-lived cells whose production is stimulated by skin injury. *Dev Biol.* 2017;422:4–13.
6. Osamu O, Yoshiyama M, Takayasu S, Yokoyama S. Merkel cell carcinoma: report of three cases. *J Dermatol.* 1998;25:45–50.
7. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005;89:1–4.
8. Sanaí AT, Miles BA. Merkel cell carcinoma of head and neck: pathogenesis, current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther.* 2015;8:2157–67.

Marta E. Álvarez-Argüelles<sup>a,\*</sup>, Susana Rojo Alba<sup>a</sup>, Blanca Vivanco Allende<sup>b</sup>, Santiago Melón García<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

\* Corresponding author.

E-mail address: [martaalvarez@gmail.com](mailto:martaalvarez@gmail.com)

(M.E. Álvarez-Argüelles).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.05.001>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Anemia hemolítica tardía en niños tratados con artesunato intravenoso por malaria grave



### Hemolytic anemia in pediatric patients treated with artesunate for severe malaria

El artesunato intravenoso se recomienda actualmente como fármaco de elección en casos de malaria grave, con una disminución de mortalidad del 23% en niños comparado con quinina. Aunque muestra un perfil de seguridad aceptable comparado con otros fármacos, se ha descrito la posibilidad de anemia hemolítica asociada a su uso<sup>1–3</sup>.

Se describen tres casos de pacientes pediátricos tratados con derivados de artemisininas por malaria grave importada que desarrollaron anemia hemolítica con posterioridad. Los tres pacientes habían nacido en España, sin antecedentes personales de malaria previa.

Dos hermanas de 6 y 4 años fueron diagnosticadas en nuestro centro de malaria grave por *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*),

con parasitemia del 5% y 15% respectivamente. Destacaba el antecedente de una estancia reciente en Senegal sin profilaxis antimalárica. Recibieron tratamiento con artesunato intravenoso (2,4 mg/kg/dosis, cada 12 horas las dos primeras dosis, y cada 24 horas con posterioridad), con un número acumulado de 5 dosis la hermana mayor y 4 dosis en la menor, seguidos de piperquina-artenimol durante 3 días. Ambas quedaron afebriles y con desaparición de la parasitemia en las primeras 48 horas. En controles analíticos, se objetivaron parámetros compatibles con anemia hemolítica a los 10 días del inicio del tratamiento: descenso de hemoglobina hasta 7,4 mg/dl (en control de 5 días previos, hemoglobina 9 g/dL) en la hermana mayor y 6,3 mg/dl (en control de 5 días previos, hemoglobina 8,8 g/dL) en la menor, incremento de LDH hasta 751 U/L (control previo 674 U/L) y 1831 U/L (control previo 738 U/L) respectivamente, niveles de haptoglobina indetectables y test de Coombs negativo en los dos casos. Ante la sospecha de anemia hemolítica secundaria a artemisininas, y una vez descartadas hemoglobinopatías, se inició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día durante 3 días con buena evolución

clínico-analítica aunque una de las pacientes, hermana menor, precisó trasfusión de concentrado de hematíes por hemoglobina de 6,3 g/dL.

Niño de 6 años trasladado a nuestro centro con el diagnóstico de malaria por *P. falciparum* y *Plasmodium vivax* ante necesidad de cuidados intensivos (parasitemia 25%). Destacaba el antecedente de una estancia prolongada reciente en Gambia, sin profilaxis anti-malárica. En su centro de origen fue tratado proguanil/atovacuona, con mala respuesta clínica y analítica a las 24 horas de ingreso. En UCI se trató con cefotaxima y artesunato intravenoso (2,4 mg/kg dosis, 0,12 y 24 horas) seguidos de piperquina-artenimol 3 días con respuesta favorable. A los 8 días de evolución se detectaron datos de hemólisis: se detecta hemoglobina de 7,5 g/dL (descenso de 2 g/dL respecto a control previo, 9,9 g/dL), hiperbilirrubinemia de 2,08 mg/dL (control previo 1,5 mg/dL), elevación LDH hasta 1831 UI/L (control previo 354 UI/L), niveles indetectables de haptoglobina y test de Coombs positivo), con estudio de hemoglobinopatías dentro la normalidad. Ante sospecha de anemia hemolítica secundaria a artemisininas se inició prednisolona a 1 mg/kg/día durante 3 días con favorable evolución clínica y analítica.

Los derivados de la artemisinina se han convertido en la primera opción para el tratamiento de la malaria grave. Sus efectos secundarios más frecuentes son leves, aunque también se ha descrito anemia hemolítica secundaria a su uso, con una incidencia estimada entre un 7-21% de los casos tratados con artesunato intravenoso, en especial en los pacientes con un mayor grado de parasitemia<sup>4</sup>, aunque también se han descritos casos de hemólisis asociada al tratamiento con artemisininas orales<sup>5</sup>. Suele aparecer entre la primera y cuarta semana del inicio de su administración, y es un proceso diferenciado de la fiebre hemoglobinúrica asociada al tratamiento con quinina, que suele aparecer más precozmente<sup>6</sup>. Se desconoce la causa final de la hemólisis, aunque se consideran varias hipótesis. Una de ellas es la eliminación a nivel esplénico de los hematíes previamente infectados, con cuerpos de inclusión, por el fenómeno de «pitting»<sup>7,8</sup>. También se considera un mecanismo inmunitario, ya que en algunos pacientes se ha objetivado un test de Coombs positivo<sup>9</sup>, como el tercer caso expuesto, y respuesta favorable a corticoides, aunque no está claramente establecido el papel de esta terapia<sup>10</sup>. También se plantean otras vías, como la toxicidad directa de un metabolito del artesunato, la dihidroartemisina. Se considera además que existen factores que favorecen una mayor predisposición individual, como las hemoglobinopatías (drepanocitosis o déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o por variabilidad interindividual en las rutas metabólicas del fármaco.

La anemia hemolítica es una potencial complicación asociada al tratamiento con artesunato intravenoso en pacientes pediátricos, por lo que se debe vigilar su aparición durante las semanas

siguientes a su administración, especialmente en pacientes con parasitemias altas.

## Bibliografía

- Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:1–13.
- Fanello C, Onyamboko M, Lee SJ, Woodrow C, Setaphan S, Chotivanich K et al. Post-treatment haemolysis in African children with hyperparasitaemic falciparum malaria; a randomized comparison of artesunate and quinine. *BMC Infect Dis.* 2017;17:575.
- Kurth F, Develoux M, Mechain M, Malvy D, Clerinx J, Antinori S, et al. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J.* 2017;16:57.
- Raffray L, Receveur MC, Beguet M, Lauroua P, Pistone T, Malvy D. Severe delayed autoimmune haemolytic anaemia following artesunate administration in severe malaria: a case report. *Malar J.* 2014;13:398.
- Kurth F, Lingscheid T, Steiner F, Stegemann MS, Bélard S, Menner N, et al. Hemolysis after oral artemisinin combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1381–6.
- Domínguez-Pinilla N, del Fresno-Valencia MR, Pérez-Alonso V, González-Granado LI. Anemia hemolítica tardía secundaria al tratamiento con artesunato por vía intravenosa. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:e240–1.
- Aldámiz-Echevarría Lois T, López-Polín A, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez R, Pérez-Molina JA. Delayed haemolysis secondary to treatment of severe malaria with intravenous artesunate: Report on the experience of a referral centre for tropical infections in Spain. *Travel Med Infect Dis.* 2017;15:52–6.
- Rolling T, Agbenyega T, Issifou S, Adegnik AA, Sylverken J, Spahlinger D, et al. Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in African children with severe malaria- A double-center prospective study. *J Infect Dis.* 2014;209:1921–8.
- Camprubí D, Pereira A, Rodríguez-Valero N, Almuedo A, Varo R, Casals-Pascual C, et al. Positive direct antiglobulin test in postartesunate delayed haemolysis: more than a coincidence? *Malar J.* 2019;18:123.
- Lebrun D, Floch T, Brunet A, Julien G, Romaru J, N'Guyen Y, et al. Severe post-artesunate delayed onset anaemia responding to corticotherapy: a case report. *J Travel Med.* 2018;25.

Lidia Rabaneda-Gutiérrez<sup>a,\*</sup>, Pedro Jesús Alcalá-Minagorre<sup>a</sup> y Antonia Sánchez-Bautista<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>b</sup> Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rabanedagutierrezlidia@gmail.com](mailto:rabanedagutierrezlidia@gmail.com) (L. Rabaneda-Gutiérrez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.06.003>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Severe bradycardia probably associated to Oseltamivir in a pediatric patient with acute renal injury



### Bradycardia severa probablemente asociada a Oseltamivir en un paciente pediátrico con fracaso renal agudo

Dear Editor,

Children constitute a high-risk population for the development of severe influenza regarding adult population. Current recommendations state that antiviral treatment should be

provided to all children hospitalized with influenza or underlying medical conditions or those suffering from a severe illness.<sup>1</sup> Oseltamivir, a neuraminidase inhibitor (NI), represents the most widely used antiviral in children with influenza viral infection. We report a 10-year-old previously healthy female admitted to our PICU due to an acute kidney injury (AKI) (creatinine clearance <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), anemia (7.9 g/dl) with schistocytosis of 3.5% and thrombocytopenia (29,000/mm<sup>3</sup>). She was conscious and did not require respiratory or hemodynamical support (SpO<sub>2</sub> 100%, blood pressure 107/68 mmHg and heart rate (HR) 110 bpm). She was diagnosed as hemolytic-uremic syndrome (HUS), and supportive treatment with intravenous fluid therapy, blood